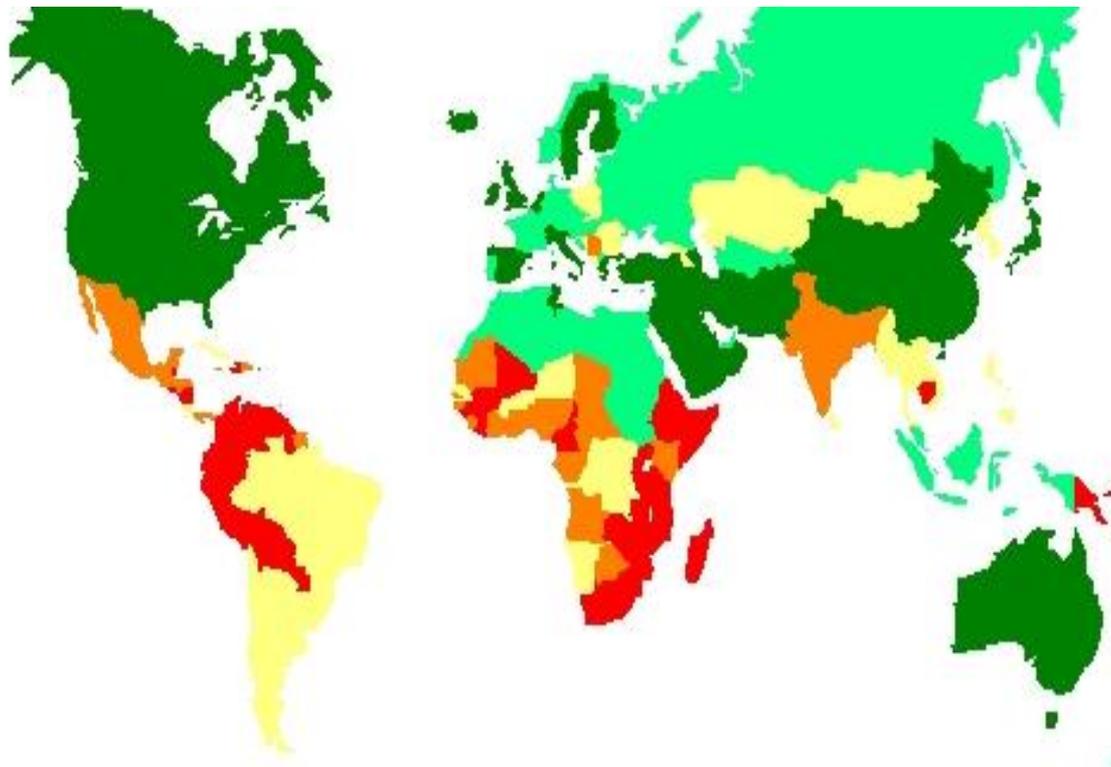


# HPV verursacht Zervixkrebs: 40 Frauen sterben in Europa pro Tag



■ < 9.3   ■ < 16.2   ■ < 26.2   ■ < 32.6   ■ < 87.3

Inzidenz der Krebsfälle pro 100.000 Frauen

pro Jahr

Krebsfälle CH: 260

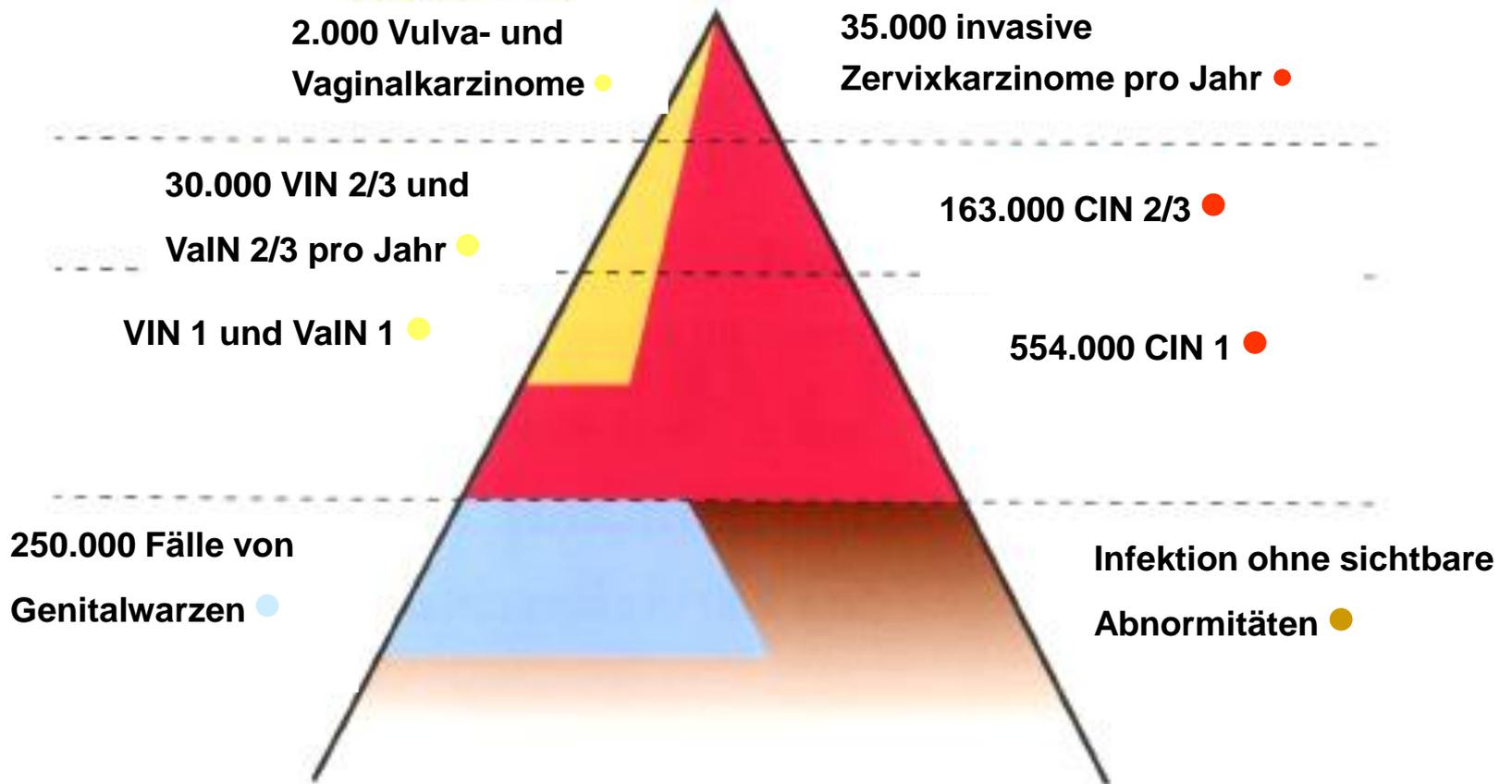
Todesfälle CH: 220

2008/2015

Impfung gegen:

HPV 6,11,16,18, 31,  
33, 45, 52, 58

# HPV-assoziierte Diagnosen bei Frauen in Europa



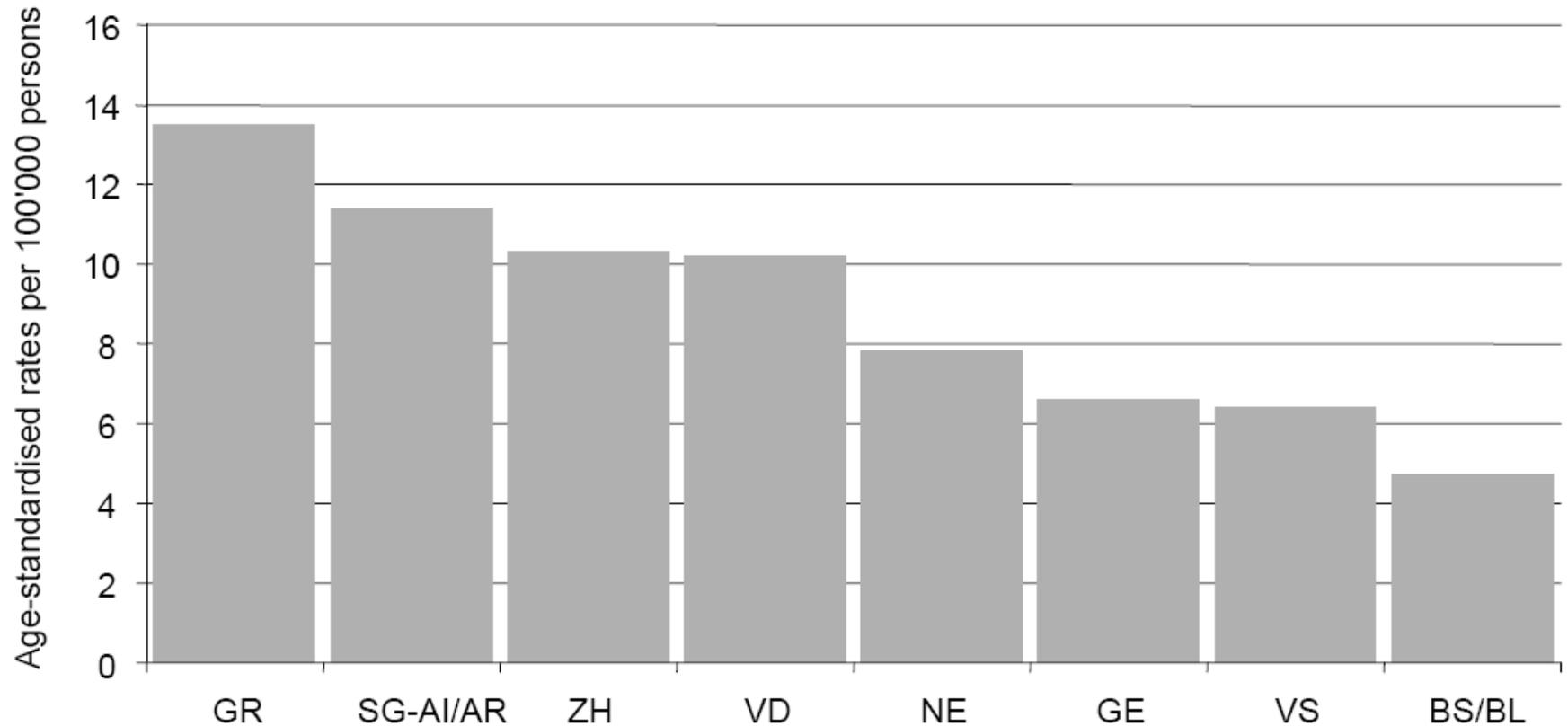
**CIN: Cervicale intraepitheliale Neoplasie**

**VIN: Vulvar intraepitheliale Neoplasie**

**VaIN: Vaginal intraepitheliale Neoplasie**

**AIS: Adenocarcinoma in situ**

# Zervixkrebs: Neuerkrankungsrate CH



Quelle: Schweizer. Vereinigung der Krebsregister 2002 - 2005

# Humane Papillomaviren

- ***gynäkologische Zytologie (Dünnschicht)***
- ***Histopathologie***
- ***HPV PCR Screening 16 / 18 / High Risk***
- ***molekulare HPV-PCR Typisierung (36 Typen)***
- ***Impfung (4 Typen)***

# Papanicolaou – Methode (seit 1928)

konventionell

Dünnschichtmethode

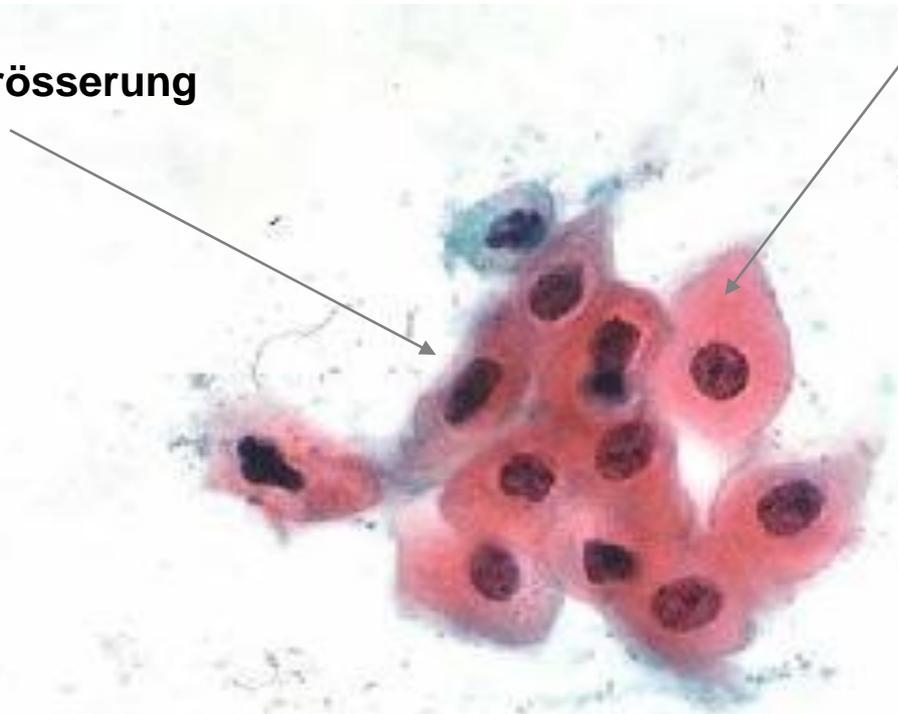


# CH: Primäres Screening mittels Pap

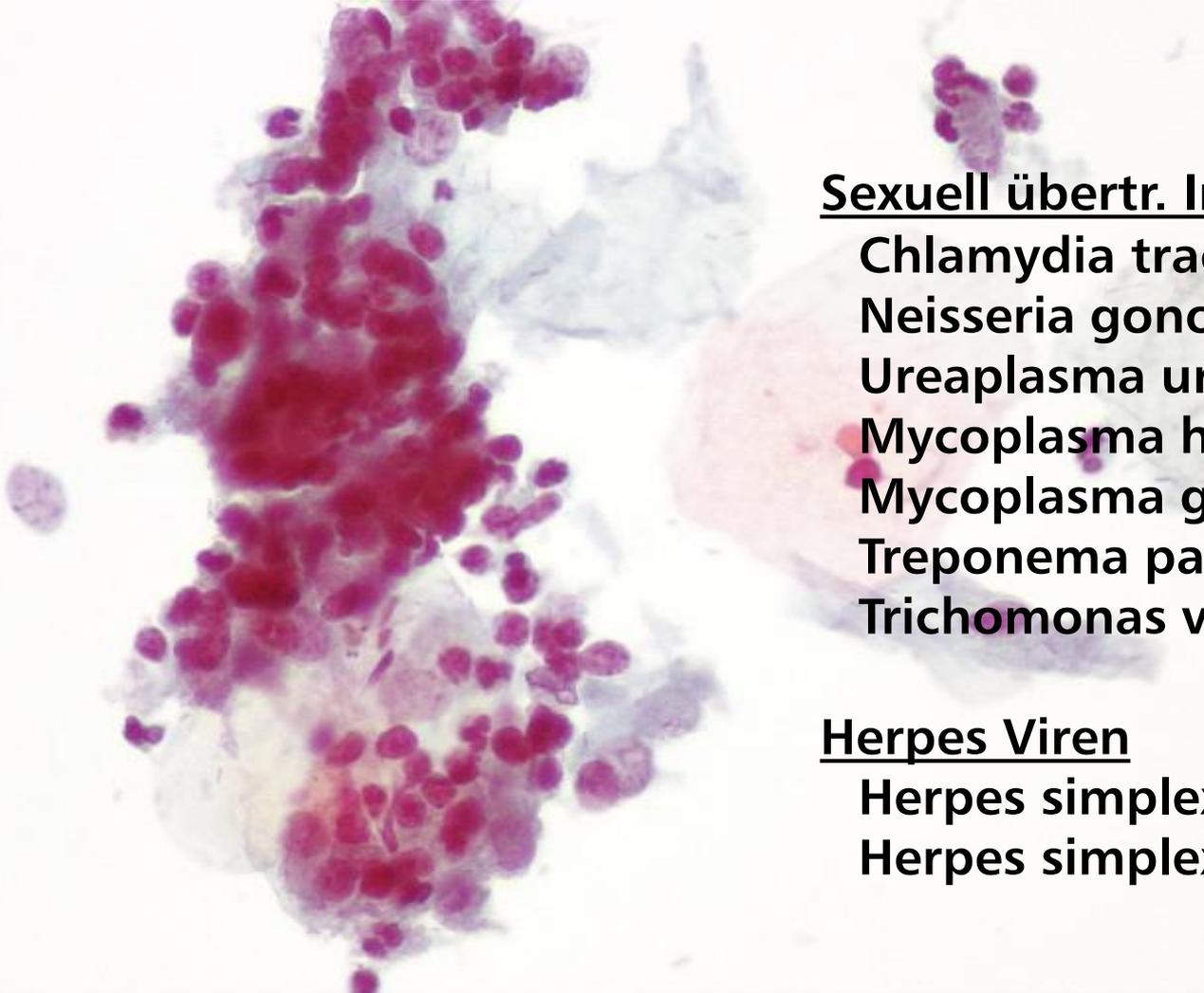
- Pap-Test ist der Gold-Standard, HPV wird zur Triage bei unklaren Fällen oder ASC-US eingesetzt

leichte  
Kernvergrößerung

keratinisiertes  
Zytoplasma



# Lymphozytäre Zervizitis – assoziiert mit *Chlamydia trachomatis*, ...



## Sexuell übertr. Infektionen

*Chlamydia trachomatis*

*Neisseria gonorrhoeae*

*Ureaplasma urealyticum*

*Mycoplasma hominis*

*Mycoplasma genitalium*

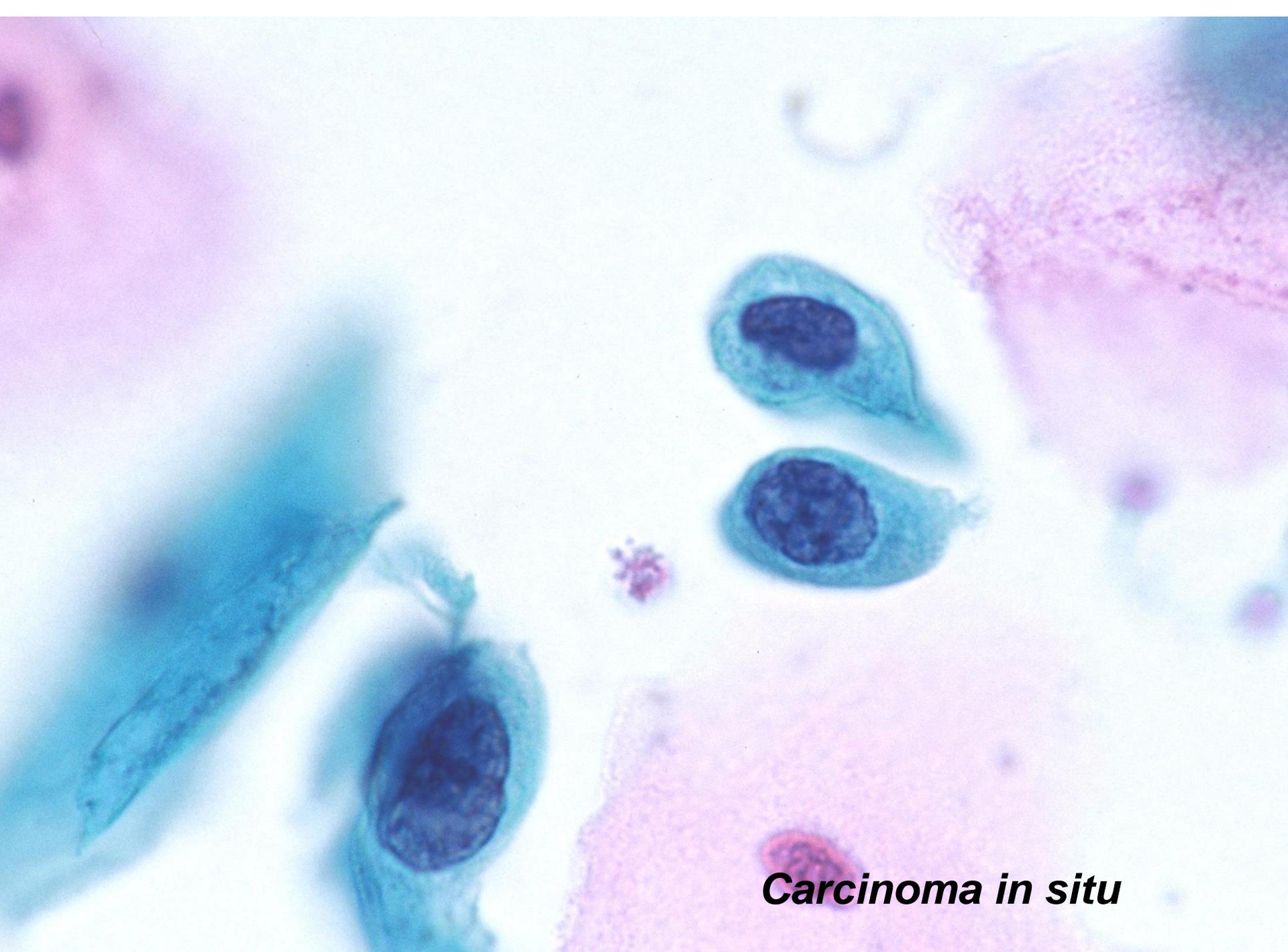
*Treponema pallidum*

*Trichomonas vaginalis*

## Herpes Viren

Herpes simplex Typ 1

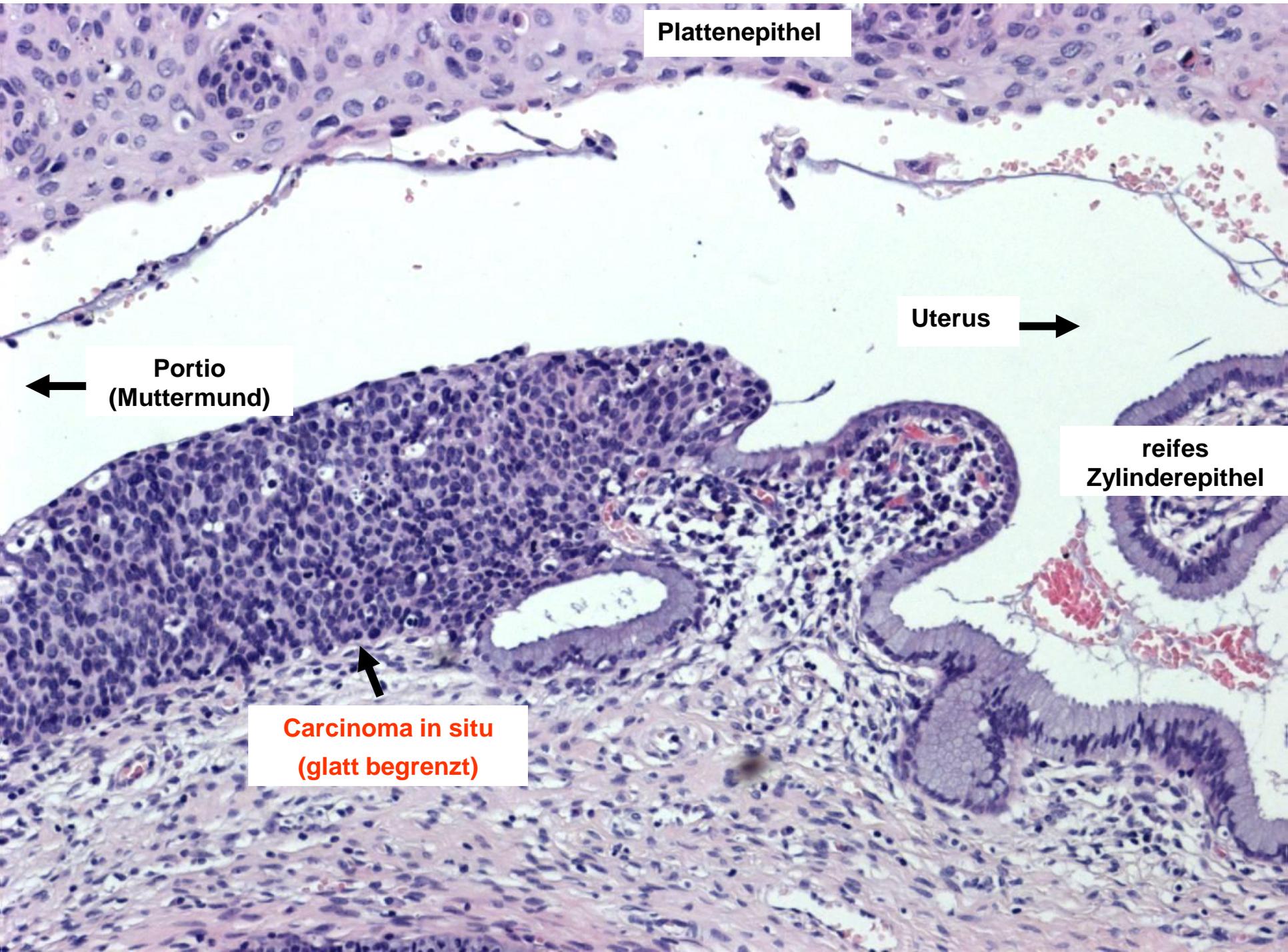
Herpes simplex Typ 2



***Carcinoma in situ***

# Humane Papillomaviren

- ***gynäkologische Zytologie (Dünnschicht)***
- ***Histopathologie***
- ***HPV PCR Screening 16 / 18 / High Risk***
- ***molekulare HPV-PCR Typisierung (36 Typen)***
- ***Impfung (4 Typen)***



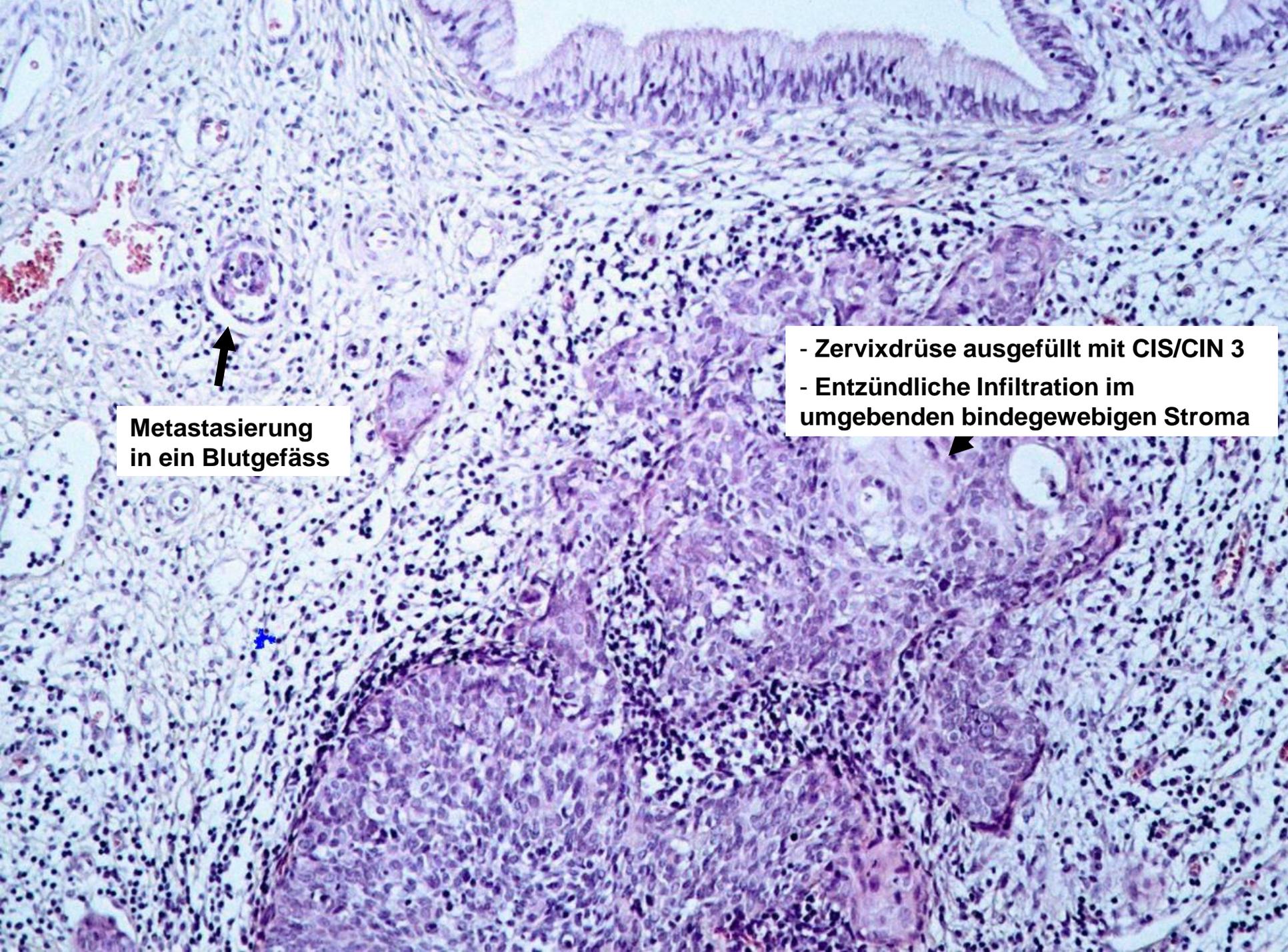
Plattenepithel

Uterus

Portio  
(Muttermund)

reifes  
Zylinderepithel

Carcinoma in situ  
(glatt begrenzt)

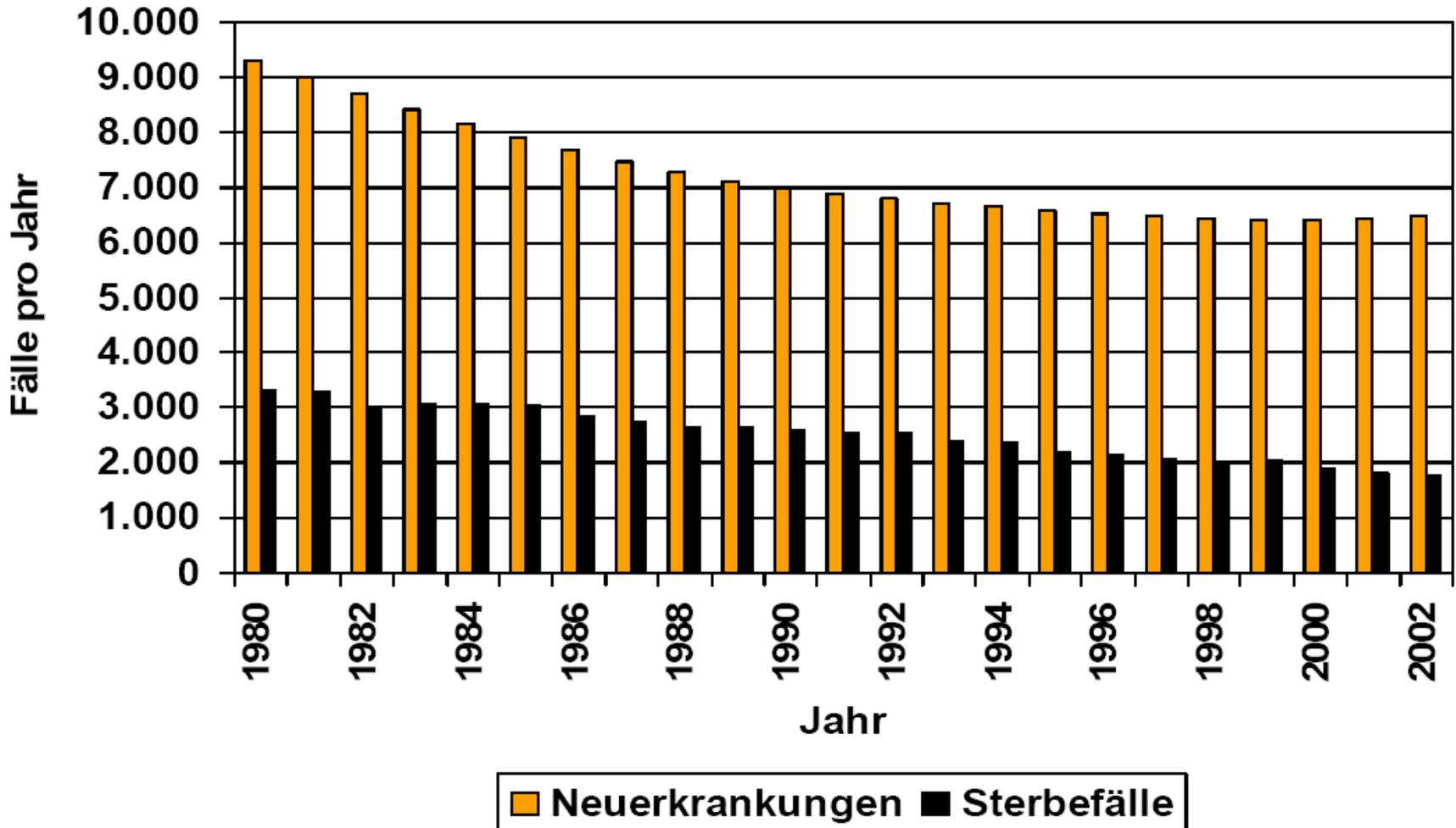


**Metastasierung  
in ein Blutgefäß**

**- Zervixdrüse ausgefüllt mit CIN 3  
- Entzündliche Infiltration im  
umgebenden bindegewebigen Stroma**



# Zervixkrebs in Deutschland (1980 – 2002)



# Pap-Abstrich – Mass aller Dinge?

- Methode-inhärentes Problem mit nicht eliminierbarer Rate an falschnegativen Befunden in der Zytologie
- Morphologisch nicht zugängliche Läsionen
- Rezidivierende Fehler (Entnahme, Befundung)
- Bis zu 60% der Krebs-Patientinnen in den letzten 3-5 Jahren hatten einen falschnegativen Pap-Befund oder haben gar nicht teilgenommen.  
(Marquardt, Frauenarzt , 2007)

# Humane Papillomaviren

- ***gynäkologische Zytologie (Dünnschicht)***
- ***Histopathologie***
- ***HPV PCR Screening 16 / 18 / High Risk***
- ***molekulare HPV-PCRTypisierung (36 Typen)***
- ***Impfung (4 Typen)***

# HPV-Screening mittels Molekulardiagnostik?

Pro: sensitiver als Zytologie, Unterscheidung High Risk (HR) und Low Risk (LR) Typen, objektiv, automatisierbar

Contra: weniger spezifisch als Zytologie, insbesondere bei jüngeren Frauen: Life Time Risiko für eine HPV Infektion bis zu 80%, hohe spontane Clearingrate (90%)



# Bedeutung HPV-Nachweis bei primärem Screening

*Cuzick, Int. J. Cancer 2006*

> 60.000 Patientinnen	Sensitivität (CIN2+)	Spezifität
Zytologie	53,0 %	96,3 %
HPV-PCR	96,1 %	90,7 %

# HPV-Test entdeckt CIN 2/3 früher

*Bulkmans, Lancet 2007*

## POBASCAM-Studie

n= 17.155 (29-56 J, Follow-Up > 6,5J)

Randomisierung: Pap + HPV versus Pap

Kontrolle nach 5 J: Pap + HPV

**Ergebnis:**

- **70% mehr CIN 3+**
- **55% weniger bei nächster Untersuchung**

# Langzeit-Schutz bei negativem HPV Test

*Dillner, BMJ 2008*

## Vereinte EU-Kohorten-Studie

7 Studien/6 Ländern (n= 24.295, >30 J, Follow-Up > 6,5J)

**Ergebnis:** - Kumulative CIN 3+ -Inzidenz nach 6 J  
signifikant niedriger nach negativem HPV-  
Test (0.27%) als nach Pap-Test (0.97%)

## Inzidenz des invasiven CxCa reduziert

*Ronco, Lancet Onv 2010, Anttila, BMJ 2010 Naucner, NEJM 2007*

- Italien (65'000 Frauen): 9 vs. 0 Fälle ( $p=0.004$ )
- Finnland (58'000 Frauen): 6 vs. 3 Fälle
- Schweden (12'500 Frauen): 5 vs. 1 Fall

## HPV-Screening in Indien

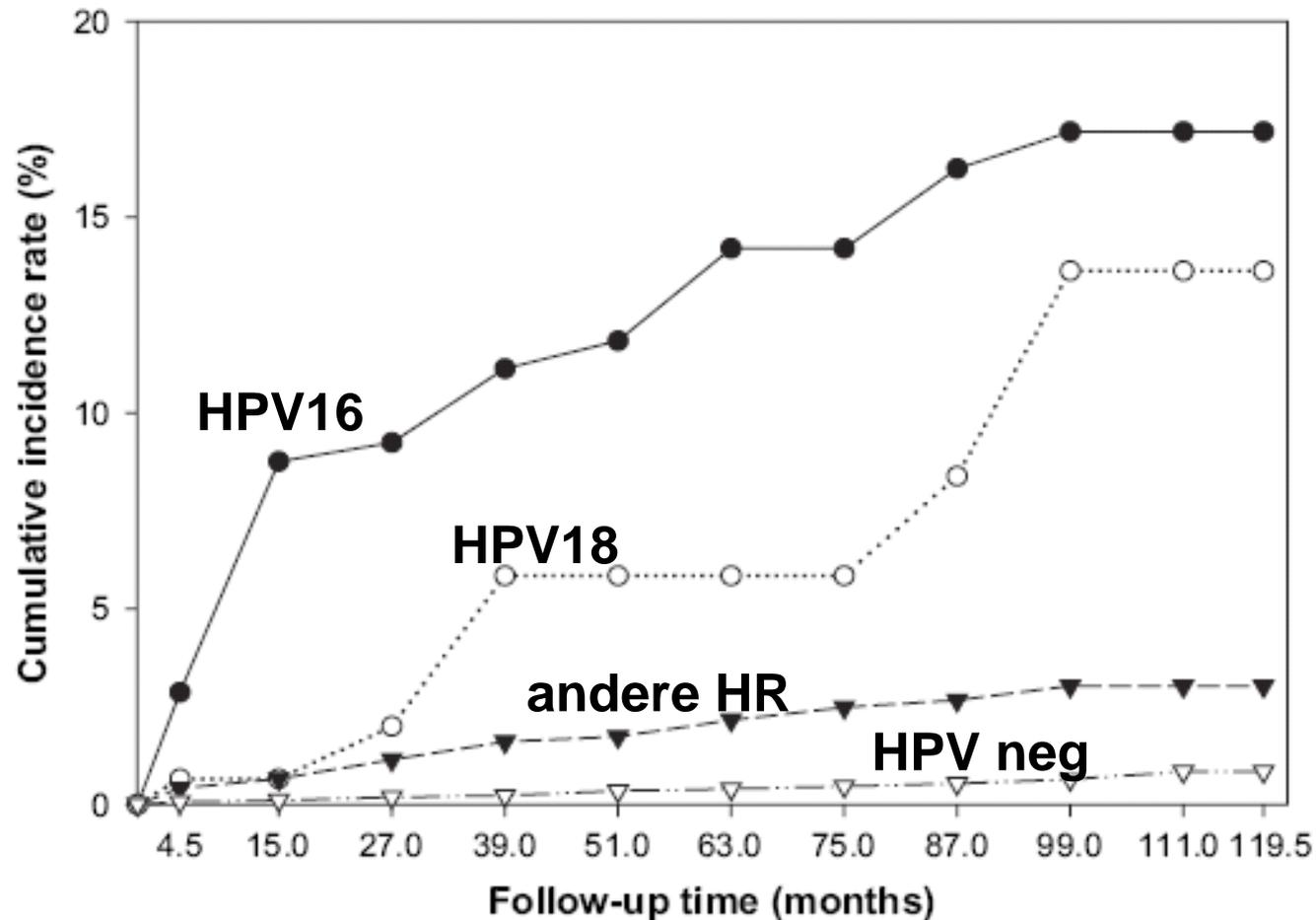
*Sankaranarayanan 2007*

- Indien (131'000 Frauen, 30-59 J, Follow-Up > 6,5J)  
Randomisierung: 1 x HPV-Screening vs. kein Screening

**Ergebnis:** - Reduktion der Inzidenz von  
fortgeschrittenem Zervixkarzinom um 50%

# HPV16/18: erhöhtes Risiko für Progression $\geq$ CIN3

*Khan et al., J Natl Cancer Inst. 2005*



# Humane Papillomaviren

- ***gynäkologische Zytologie (Dünnschicht)***
- ***Histopathologie***
- ***HPV PCR Screening 16 / 18 / High Risk***
- ***molekulare HPV-PCR Typisierung (36 Typen)***
- ***Impfung (4 Typen)***

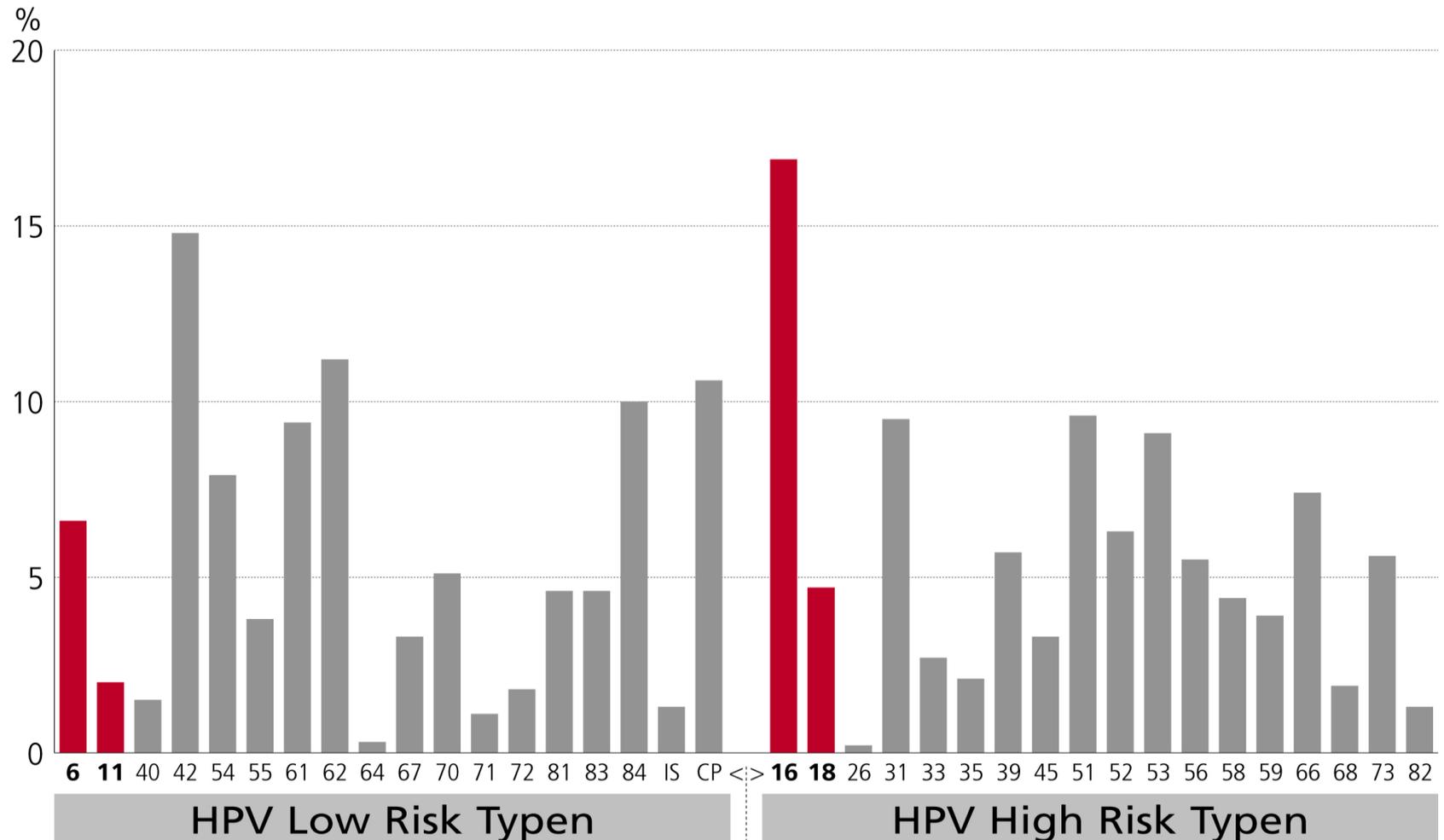
# Häufigkeit der HPV-Typen in der Schweiz

(n=3'690 Abstriche)

- Häufigkeit HPV-Low Risk: **32.3 %**
- Häufigkeit HPV-High Risk: **50.4 %**  
davon **1/3** HPV-High Risk Mehrfachinfektionen

# Häufigkeit der HPV-Typen in der Schweiz

(n=4217 Abstriche)







|

|



# Vorteile HPV-Typisierung im Screening

- Nur Frauen mit einer persistierenden Infektion (> 11 Monate) eines bestimmten High-Risk Typen haben ein hohes Risiko für CIN III / Karzinom



2. typenspezifische HPV-Testung nach 12 Monaten

- Verfolgung einer persistierenden Infektion mit bestimmten High-Risk Virus-Typ
- Erkennung einer neuen Infektion mit einem anderen Typ

# HPV Impfstoff: Seit 2008 in der Schweiz

Übertragbare Krankheiten

## Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV): Kostenübernahme durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung

Im Juni 2007 hatten die Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF) und das Bundesamt für Gesundheit (BAG) die folgenden Empfehlungen für die Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV), Hauptursache des Gebärmutterkarzinoms, veröffentlicht [1, 2]:

### 1. Empfohlene Basisimpfung für Adoleszente:

- Impfung der Mädchen im Alter von 11–14 Jahren (vor dem 15. Geburtstag)
- Nachholimpfungen im Alter von 15–19 Jahren (während 5 Jahren).

### 2. Empfohlene ergänzende Impfung nach der Adoleszenz:

- Empfehlung aufgrund der individuellen Situation
- Alterslimite gemäss Zulassung des Impfstoffs (aktuell 26 Jahre).

Übertragbare Krankheiten

## Kostenübernahme der HPV-Impfung bei jungen Frauen im Alter von 20 bis 26 Jahren im Rahmen der ergänzenden Impfungen

Ab dem 1.1.2011 werden die Kosten für die Impfung gegen Humane Papillomaviren (HPV) neu auch für Frauen im Alter von 20 bis 26 Jahren von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung übernommen, sofern sie im Rahmen der kantonalen Impfprogramme erfolgt. Diese neue Regelung gilt bis Ende 2012 und soll die Möglichkeit einer Nachholimpfung für Frauen im Alter von 20 bis 26 Jahren im Rahmen der ergänzenden Impfungen gewährleisten. Ende 2012 werden die Bedingungen zur Entschädigung der HPV-Impfung bei den jungen Frauen im Alter von 15 bis 19 Jahren und 20 bis 26 Jahren erneut evaluiert.



# Kann die HPV Impfung eine Infektion verhindern?

Sanofi Pasteur MSD/Merck & Co.

## Quadrivalenter Impfstoff (Gardasil™)



- HPV-Typen 6, 11, 16, 18 als Virus like particles
- HPV 16, 18 (LSIL, HSIL, CIN 1/2/3 + Karzinom)
- HPV 6, 11 (10% LSIL, Genitalwarzen)

## Ziel:

- 70 % aller CIN 2/3 und Zervix-Karzinome
- 34–50 % aller CIN1 Fälle
- 90 % aller Genitalwarzen
- **Seit 2015: Umstellung auf Gardasil 9 (31, 33, 45, 52, 58)**



# Zusatznutzen der HPV-Typisierung in Zukunft

- Zustand vor Impfung:  
(Kostenübernahme 11 - 26 J., Nutzen abh. v. Sexualanamnese, nicht Alter; BAG Bull. 51-10)
- Impfwirkung:  
Unterdrückung der Infektion?  
Dauer des Impfschutzes?  
Spezifität /Kreuzreaktivität?
- Evolution von HPV Typen:  
neue Stämme unter dem Immundruck?  
Verhalten von Misch-Infektionen?

# Integration der HPV Molekulardiagnostik

- 1. Pap > 2. HPV-PCR (CH)
- 1. HPV-PCR > 2. Pap (J. Cuzick, UK)
- 1. HPV-PCR & Pap (J.T. Cox, USA)
- HPV first line wird kommen - wann?
- Ab wann? Ab welchem / bis zu welchem Alter testen?
- Zu welchem Tarif?

# HPV-Screening ist umsetzbar

*Petry, et al*

## BKK VW Primärscreening in Wolfsburg

>30 Jahre: PAP + HPV, dann PAP + HPV nach 5 Jahren

Ergebnis einer Teilauswertung (>18.000 getestete Frauen):

- 4.8 % waren HPV-positiv bei unauffälliger Zytologie:
- 3 invasive Zervixkarzinome
- 4 Adenokarzinome in situ
- 61 CIN 3

**Beobachtung:** Bei keiner dieser Frauen wäre die Diagnose durch die Zytologie alleine gestellt worden.

## Fazit

- PAP: Methode – inhärentes Problem mit nicht eliminierbarer Rate an falsch-negativen Befunden
- HPV: Starke Evidenz für PCR in der Vorsorge
- Findet mehr Patientinnen mit potenziellem Risiko
- das Wissen um die HPV-Typen erlaubt ein verbessertes Patientenmanagement
- Lösung: die Kombination PAP + HPV, Impfung begleitend

**→ bei der Krebsvorsorge an die Vorteile des HPV-Tests denken!**



VIOLLIER

